

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N° 425

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis SIGNORET

De la Faculté de Médecine de Paris

Né le 13 Septembre 1900 à Barcelonnette (Basses-Alpes)

Contribution à l'Étude des Facteurs de l'Infection Tuberculeuse

Président de Thèse : M. Léon BERNARD

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1932

**Contribution à l'Étude des Facteurs de
l'Infection Tuberculeuse**

ANNÉE 1932

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis SIGNORET

De la Faculté de Médecine de Paris

Né le 13 Septembre 1900 à Barcelonnette (Basses-Alpes)

Contribution à l'Étude des Facteurs de l'Infection Tuberculeuse

Président de Thèse : M. Léon BERNARD

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1932

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... M. BALTHAZARD

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies mentales et des ma-	
ladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphi-	GOUGEROT.
litiques	GUILLAIN.
Clinique des maladies du système nerveux	TEISSIER.
Clinique des maladies infectieuses.....	DELBET.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopé-	OMBRÉDANNE.
die	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale.....	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SERGENT.
Clinique propédeutique.....	LÉON BERNARD.
Clinique de la Tuberculose.....	MAUCLAIRE.
Professeur sans chaire.....	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BENARD HENRI.
Pathologie chirurgicale.....	BROCCQ.
Pathologie médicale.....	BRULE.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAINE
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie	HOVELACQUE.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Histologie	MILLOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale.....	QUÉNU.
Physiologie	RICHT Fils.
Chimie biologique	SANNIÉ.
Dermatologie et syphillographie.....	SÉZARY.
Pathologie médicale.....	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur).
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Obstétrique	GUENIOT.
Anatomie pathologique.....	LEQUEUX.
Parasitologie	LEROUX.
Histologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physique	RETTNER.
	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique médicale.....	ABRAMI.
Clinique médicale.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	DEBRÉ.
Clinique médicale.....	DUVOIR.
Clinique chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale.....	MATHIEU.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	PROUST.
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.
Clinique chirurgicale.....	LE LORIER.
Clinique obstétricale.....	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale.....	METZGER.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MAUCLAIRE, profes- seur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur Léon BERNARD

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

CHAIRE DE LA TUBERCULOSE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MÉDECIN DE L'HÔPITAL LAENNEC

Il nous a fait l'honneur de présider cette thèse. Nous le prions d'agréer l'hommage de nos respectueux remerciements.

AUX MEMBRES DE MON JURY

AVANT-PROPOS

Si, voulant mesurer la distance qui nous sépare de nos devanciers, et évaluer les progrès accomplis, on cherche à refaire l'histoire de l'évolution d'un problème scientifique, la tâche est singulièrement facilitée par la détermination de quelques points de repère. A ces points de repère, un grand nom est toujours attaché. Les citer, c'est en même temps qu'ordonner une mise au point, rendre un pieux hommage à ceux qui ont fait faire à ces problèmes un progrès décisif.

En tout ce qui concerne la médecine, il y a deux étapes importantes dans l'histoire de chaque problème : une étape anatomo-clinique à laquelle s'attachent les noms de Morgagni et de Laënnec a permis une première conception scientifique des maladies. La méthode Pastorienne d'autre part a contribué à éclairer un certain nombre de problèmes et les prétendus échecs de la méthode, ne tiennent qu'à une extension excessive qu'on a voulu lui donner quelquefois.

Dans l'histoire de la tuberculose, l'introduction de chacune de ces méthodes a conduit à un réel progrès. L'étude anatomo-clinique de ses manifestations, poursuivie par Reid, Baillie, Bayle, Laennec, etc., a permis de l'individualiser d'une part dans la masse des maladies consomptives et de l'étendre d'autre part à des maladies qui, cliniquement, sont très dissemblables.

L'unité étiologique des maladies tuberculeuses n'a pu, cependant, être établie que par la méthode pastoriennne. La grande discussion des unicistes et des dualistes, suscitée par les travaux de Virchow, n'a été tranchée que par la découverte de Villemin, en 1865. La conclusion formulée par cet auteur, dans son travail daté de 1868, reste encore entièrement valable et constitue le témoignage d'une intuition et d'une perspicacité extraordinaire : « *La tuberculose est une affection spécifique. Sa cause réside dans un agent inoculable. Elle appartient donc à la classe des maladies virulentes et devra prendre place, dans le cadre nosologique, à côté de la syphilis, mais plus près de la morve-farcin.* »

On sait les controverses qu'ont suscitées les expériences mémorables de Villemin, controverses qui ont abouti à la victoire complète des partisans de la nature infectieuse de la tuberculose. La découverte du bacille de la tuberculose par Robert Koch, il y a exactement cinquante ans, a donné la preuve irréfutable de ce qu'avait pressenti Villemin.

C'est ainsi que s'est édifié la conception actuelle de la tuberculose, ayant pour base l'unité fondamentale de toutes les manifestations à follicules et à bacilles de Koch. Les faits plus récemment mis en évidence, contrairement à ce qu'on croit généralement, n'ont pas ébranlé la base de cette conception. Il y a eu, simplement, une lente transformation; de nouveaux faits sont venus s'ajouter aux anciens, tout en laissant à ces derniers leur valeur. — Ainsi, la découverte de la forme filtrante du virus tuberculeux par Fontes, en 1910, ajoute cette forme à celle déjà connue du bacille acido-résistant.

Il n'existe, en somme, aucun fait qui aillent à l'en-

contre de la conception jusqu'ici admise de la tuberculose, dans son ensemble. Il y a une lente progression des idées qui, malgré sa lenteur, autorise tous les espoirs pour l'avenir.

*
**

En dehors de la conception fondamentale de la tuberculose, infection spécifique, un grand nombre de questions se posent et tout le progrès à accomplir consistera à résoudre ces problèmes secondaires.

Dès les débuts de l'ère bactériologique, on s'est vite aperçu que le facteur microbe seul ne peut expliquer toutes les modalités d'une infection. Il n'existe pas de maladie infectieuse qui, à égalité qualitative et quantitative microbienne, réalise l'affection sous la même forme et au même degré. Certes, des microbes morphologiquement identiques n'ont pas la même valeur biologique et pathogène, et les progrès récents de la bactériologie médicale consistent précisément en la différenciation de ces valeurs. Mais, ce qui est bien plus important encore, ce sont les problèmes qui concernent les réactions différentes selon le terrain.

Très schématiquement, on pourrait exprimer l'infection par le rapport entre le microbe et le terrain, mais sous le nom de microbe et de terrain on entend des choses complexes et variées. En matière de tuberculose, peut-être plus encore que dans toutes les autres affections, les modalités de l'infection varient à l'infini. L'on comprend l'immense travail et l'audace qu'il a fallu aux grands anatomo-cliniciens du commencement du siècle dernier pour identifier des choses aussi dissem-

blables qu'une phthisie galopante et une adénopathie cervicale. Entre ces deux extrêmes, il y a toute la gamme des gravités et des localisations : autant de modalités de l'infection tuberculeuse.

Quels peuvent être les facteurs qui permettent à l'infection par le virus tuberculeux de se manifester et d'évoluer sous une forme plutôt que sous une autre ? Tel est le sujet de ce travail, telle est la question que nous nous sommes posée et dont nous avons cherché, sinon la solution, du moins la mise au point.

Il est fort possible que les modalités d'une infection, celle de l'infection tuberculeuse en particulier, dépendent de facteurs dont nous ne soupçonnons même pas l'existence. Il est déjà moins probable que ces facteurs ne puisse être compris dans le rapport microbe terrain dans le sens le plus vague qu'on puisse donner à ces termes.

Nous n'avons pu parler dans ce travail que des facteurs dont nous connaissons l'existence et dont nous pouvons concevoir l'intervention. Au point de vue du microbe, nous connaissons deux catégories de facteurs, ceux qui sont inhérents à la morphologie du virus et ceux qui dépendent des toxines que secrète celui-ci. Au point de vue du terrain, il y a essentiellement les réactions de celui-ci contre l'invasion microbienne ; réactions d'ordre général et d'ordre local.

Nul doute que tous ces facteurs ont une importance plus ou moins grande dans le déterminisme de la modalité selon laquelle va se manifester l'infection tuber-

culeuse. Faut-il croire qu'ils constituent le facteur essentiel? Rien ne permet de le penser. Au contraire, on a l'impression à la fin d'une telle étude que tous ces facteurs sont contingents et se trouvent sous le dépendance de quelque chose de plus important.

Le retentissement de ces notions, en apparence doctrinales et purement théoriques, sur la compréhension pratique de la tuberculose est pourtant incommensurable. Après avoir passé en revue, dans les premiers chapitres, les divers facteurs, nous avons essayé d'en déduire une conception générale de la tuberculose au point de vue clinique et thérapeutique.

Le travail, ainsi compris, ne peut avoir, bien entendu, que la valeur d'une mise au point, c'est-à-dire tout à fait momentanée et provisoire. Il est, d'ailleurs, à souhaiter que de nouveaux faits viennent s'ajouter à ceux que nous avons relatés ici, de nouveaux faits qui apporteront un jour, nous n'en doutons pas, la solution définitive.

CHAPITRE PREMIER

VARIÉTÉ MORPHOLOGIQUE DU VIRUS

Après la découverte du bacille acido-résistant dans les crachats des tuberculeux pulmonaires par R. Koch, en 1882, le problème morphologique de l'agent pathogène de l'infection tuberculeuse sembla être résolu. Néanmoins, dès le début, il s'est posé une question importante au point de vue de la pratique bactériologique : celle du rapport du bacille de Koch avec les autres bacilles acido-résistants : bacille de la lèpre, bacille de la fléole, bacilles acido-résistants trouvés dans le smegma, dans le cérumen, dans la terre, dans le fumier, dans les eaux d'égout, etc.

Malgré un grand nombre de travaux et malgré toutes les techniques particulières (en particulier celles de Bezançon et Philibert), on n'a jamais pu établir une limite nette entre certains bacilles acido-résistants, dénommés bacilles paratuberculeux, et le bacille de Koch. Au Congrès international de la tuberculose, en 1905, Bezançon et Philibert distinguèrent des bacilles héréditairement et accidentellement acido-résistants et rangèrent parmi les premiers le bacille de Koch et le bacille de Hansen. D'autres, comme Ferré et Buard, parlent déjà de formes saprophytiques du bacille de Koch.

L'idée de la *non-fixité* du virus tuberculeux paraît être très ancienne et semble être formulée la première fois par Fischel, en 1893. Cet auteur affirme pouvoir transformer le bacille humain en bacille de type aviaire et inversement par un artifice de culture. En 1897, Bataillon et Terré obtiennent une race saprophyte de bacille tuberculeux par passage sur animaux à sang froid. On sait la conséquence thérapeutique qu'a eu cette découverte; nous y reviendrons. En 1898, Nocart arrive également à transformer le bacille type humain en bacille aviaire.

On voit donc qu'en restant encore parmi les bacilles acido-résistants, le polymorphisme du virus tuberculeux s'affirme. Des travaux plus récents de Nègre, de Vaudremer, de Charron, etc., confirment pleinement ces vues.

Ce qui reste à élucider, c'est la signification de ces formes saprophytes. « Peut-être arrivera-t-on à démontrer qu'un bacille paratuberculeux peut, à la longue, s'adapter à l'organisme d'un être vivant ou, qu'inversement, un bacille humain ou bovin peut perdre sa virulence par passage chez les animaux inférieurs ». (Nègre).

Bezançon et Philibert font des réserves à une conception aussi large des formes saprophytes. Pour ces auteurs, la transformation ne peut s'effectuer que dans un sens : les bacilles paratuberculeux sont d'anciens bacilles pathogènes dégradés, mais qui ne peuvent récupérer leur virulence.

En se plaçant à un point de vue purement morphologique, R. Cerbeauld, en 1920, arrive à distinguer 15 à 18 formes de bacilles tuberculeux acido-résistants : en Y, en V, aspect granuleux, cocco-bacillaire, filiforme,

streptobacillaire, etc. L'auteur insiste sur le fait que la morphologie ne permet de fournir que des présomptions sur la virulence du germe et que celui-ci, quelque soit sa forme en culture, reprendra son aspect typique dans l'organisme inoculé.

En ne considérant que le bacille acido-résistant, on arrive donc à la conclusion que rien, au point de vue morphologique, ne permet de préjuger de sa virulence. La plupart des bacilles paratuberculeux sont en rapport avec le virus tuberculeux. Comme l'a dit Macé, dès 1912, « tous les bacilles pseudo-tuberculeux forment avec le bacille tuberculeux un groupe naturel où se trouvent des liens de parenté manifestes. On trouve entre les différents termes des passages évidents. Les différences constatées peuvent être dues à l'adaptation, à des conditions de milieu spéciales. Certaines de ces formes proviennent peut-être d'un bacille tuberculeux ayant perdu sa virulence, comme des expériences l'ont déjà démontré, ou bien, le bacille tuberculeux lui-même pourrait être issu de ces formes à vie saprophytique au début, ayant acquis, par la suite, les particularités infectantes qui lui sont spéciales ».

✱
**

Les formes acido-résistantes à signification si discutée sont loin de comprendre toutes les formes du virus tuberculeux. Dès 1895, Strauss a vu, dans des cultures de bacille de Koch, des granulations à la fois acido-résistantes et prenant le Gram. Ce qui est plus important, c'est le fait constaté par Much, en 1907 : l'existence de formes *non-acido-résistantes* du genre tuber-

culeux. D'après l'opinion de l'auteur, ces formés granulaires (les granulations de Much), se trouveraient dans les exsudats et dans nombre de liquides pathologiques et pourraient reconstituer le virus tuberculeux sous sa forme typique, le bacille de Koch.

Quelques années plus tard, Bezançon et Philibert, en étudiant la structure des colonies de bacilles dans les cultures, ont décrit des faits du même ordre. Ces auteurs ont procédé en pratiquant des coupes histologiques dans le voile de culture. Cette méthode a montré qu'une culture se compose de trois éléments morphologiques essentiels : une charpente se colorant par le procédé de Gram et sur laquelle se trouvent plaqués les bacilles acido-résistants et les granulations dites chromophiles tantôt acido-résistants, tantôt non. Ces corpuscules semblent déjà avoir été aperçus par Koch qui les a considéré comme des spores. Bezançon et Philibert se sont posé le problème de la signification de ces formes atypiques. Ils ont constaté que dans les cultures les corpuscules cyanophiles apparaissaient longtemps après les bacilles, par fragmentation de la charpente du voile. Les auteurs considèrent ces corpuscules comme des formes de résistance du virus tuberculeux.

Les recherches ont été poussées encore plus loin. En 1910, Fontes, de Rio-de-Janeiro, constata que le filtrat de culture de bacille tuberculeux était capable de provoquer chez le cobaye des lésions tuberculeuses d'allure atypique, mais avec présence de quelques éléments acido-résistants. Ces expériences, destinées à modifier quelques-unes de nos conceptions sur l'infection tuberculeuse, passèrent inaperçues pendant quelques années.

Malgré l'importance et l'abondance de preuves du polymorphisme du virus tuberculeux, la fixité morpho-

logique et biologique de celui-ci resta un dogme intangible. Nous avons vu que dès 1890, différents auteurs ont constaté l'existence de germes tuberculeux à virulence plus ou moins grande, et cela indépendamment de leurs caractères morphologiques. Malgré cela, on ne constatait, dans les inoculations expérimentales, au cobaye, que des lésions toujours semblables, aboutissant d'une façon constante à la mort de l'animal.

*
**

L'existence de formes multiples du virus tuberculeux n'a été définitivement confirmée et admise par tous les auteurs qu'à partir de 1924, à la suite des travaux de Vaudremer, de Calmette et de ses élèves, notamment Valtis, de Reenstierna, etc. Ce polymorphisme admis, il fut logique d'en rechercher la signification pour l'infection tuberculeuse. « Il est rationnel de penser — dit Sergent — que des formes bacillaires différentes peuvent engendrer des types anatomo-cliniques différents, aussi bien chez l'adulte, que chez le nouveau-né issu d'une mère tuberculeuse. S'il en est ainsi, un facteur bactériologique pourrait entrer en ligne de compte dans le déterminisme anatomo-clinique de la tuberculose. Il semble bien que les acquisitions nouvelles, concernant le virus tuberculeux filtrant, nous incitent à considérer à côté du facteur terrain, un facteur nouveau, d'ordre bactériologique : la souche ou la race bacillaire. »

En effet, les faits expérimentaux ne manquent pas pour justifier une telle façon de voir. Avant d'exposer des systèmes récents, il est juste de rappeler les travaux de Ferran, de Barcelone qui, dès 1905 a montré

le rapport entre la multiplicité de formes de virus et leur pouvoir pathogène. Cet auteur a vu la rapidité et la facilité avec laquelle le bacille tuberculeux changeait de caractère sous l'influence des conditions du milieu. Parmi les divers aspects, l'auteur distingue schématiquement cinq types :

- a) type atoxique, saprophyte, non acido-résistant;
- b) type phthisiogène, non tuberculigène, non acido-résistant;
- c) type phthisiogène, tuberculigène, non acido-résistant;
- d) type phthisiogène, tuberculigène, acido-résistant et
- e) type tuberculigène, non phthisiogène, acido-résistant.

Lorsqu'on injecte à un cobaye des bacilles de Koch, c'est-à-dire la forme non saprophytique du virus, on détermine une tuberculose qui ne ressemble en rien aux formes clinique de la tuberculose humaine spontanée. Par contre, l'injection des formes saprophytiques détermine un syndrome où domine la cachexie, la fièvre et les phénomènes congestifs. Ces faits ont permis à Ferran de conclure de la façon suivante : « La tuberculose spontanée de l'homme est due à l'action de bacilles non acido-résistants, doués de saprophytisme facultatif qui, vivant d'une vie parasitaire dans un organe approprié, acquièrent les caractères du bacille acido-résistant de Koch. »

Une telle opinion, exprimée au moment où la fixité absolue du virus tuberculeux sous la forme du bacille de Koch pathogène régnait en maître, ne put évidemment avoir aucun retentissement. Les faits mis en évidence

depuis une huitaine d'années confirment cependant le principe énoncé par Ferran.

En 1924, Vaudremer a trouvé que l'inoculation sous-cutanée du virus filtrant au cobaye ne détermine pas de lésions tuberculeuses typiques, comme cela se produit avec une régularité quasi mathématique lorsqu'on inocule du bacille de Koch. Les lésions consistent en une induration locale disparaissant en trois semaines environ, sans que l'infection tuberculeuse se généralise. L'inoculation intraveineuse détermine des lésions congestives. Tout comme dans la tuberculose humaine, le virus reste vivant dans l'organisme et au bout de quelques mois on le retrouve encore dans les ganglions, sous forme de granulations acido-résistantes.

Les travaux de Calmette et Valtis, ceux d'Arloing et Dufourt et ceux de nombreux auteurs étrangers précisèrent le pouvoir pathogène du virus tuberculeux filtrant. Voici le résumé des expériences de Calmette et Valtis :

Le virus est obtenu par l'infiltration de crachats bacillifères. La culture de ce filtrat sur tous les milieux reste indéfiniment stérile. Lorsqu'on les inocule sous la peau d'un cobaye, l'animal ne présente qu'un gonflement ganglionnaire qui s'atténue rapidement. Cependant lorsqu'on pratique l'autopsie de ces animaux au bout de quelques mois on trouve encore un système ganglionnaire tuméfié et présentant parfois des formes acido-résistantes du virus. Dans quelques rares cas, il existe, après inoculation de virus filtrable, des lésions nodulaires localisées dans un organe, par exemple le poumon, tout comme dans la tuberculose spontanée de l'homme.

Il y a donc incontestablement des différences de viru-

lence entre les formes acido-résistantes et le virus filtrant. Il ne s'agit certainement pas d'une question quantitative, comme l'ont prétendu les adversaires du polymorphisme. Les travaux de Loewenthal ont montré que l'inoculation d'un très petit nombre de bacilles au cobaye produit le même type de lésion que l'inoculation d'une grande quantité de ceux-ci.

La virulence atténuée que présente le virus filtrant par rapport à celle du bacille est-elle définitive? Il ne le semble pas. Les expériences de Valtis, Nègre, Boquet et Mlle Certonciny, ceux de Durand, Kourilsky et Benda ont montré qu'après trois ou quatre passages chez le cobaye, les éléments acido-résistants qui se forment à la suite de l'inoculation du virus filtrant déterminent des lésions nodulaires puis caséieuses typiques.

*
**

Les conséquences du polymorphisme et de la polyvalence pathogène du virus tuberculeux sont considérables du double point de vue du déterminisme anatomo-clinique et de celui de la thérapeutique. Calmette, en montrant les résultats expérimentaux obtenus, a exposé récemment les déductions qu'ils permettent d'affirmer. Un certain nombre de manifestations tuberculeuses aiguës et fugaces seraient dues à la pénétration de l'ultravirus. D'autres, chroniques, peuvent être interprétées comme étant dues soit au bacille de Koch directement, soit aux éléments acido-résistants provenant du virus filtrant.

Calmette, Boquet, Nègre et Valtis ont montré qu'une injection préalable de virus filtrant confère une immunité relative contre les inoculations de bacille de Koch.

Ainsi, l'allergie tuberculinique serait due à la présence de virus filtrant dans l'organisme.

Il y a là, nous semble-t-il, autant de problèmes qui pourront être le point de départ de progrès considérables. Nous y reviendrons plus loin.

*
**

Au premier abord, il peut sembler qu'en admettant le polymorphisme du virus tuberculeux, on finit par ne plus avoir aucun criterium pour l'identifier. Tout ce qu'on admettait autrefois : acido-résistance, inoculation au cobaye, forme bacillaire, etc., semble contingent. Certains, notamment Ferran, sont certainement allés trop loin. Ce dernier auteur pense, par des milieux de cultures appropriés, transformer le bacille de Koch en colibacille. Auclair a cependant montré, en 1903, qu'on peut priver le bacille de Koch de son acido-résistance par différents milieux de culture. Karvacki et Bogacka-Gutentag sont arrivés aux mêmes conclusions.

Nous avons vu, d'un autre côté, que l'ultravirus tuberculeux est loin de produire l'effet pathogène classique depuis les premières inoculations de Villemin. Laederich distingue trois formes de tuberculose expérimentale chez le cobaye :

a) la forme ganglionnaire, type Fontes-Vaudremer, déterminée par le virus filtrant ;

b) la forme granulo-caséuse, type Villemin, déterminé par le bacille de Koch et

c) la forme septicémique suraiguë, type Jousset dont la signification n'est pas très claire.

Il nous semble qu'il est légitime de substituer à la

conception ancienne d'un virus tuberculeux fixe dans le temps, une conception cyclique, évolutive de ce virus. Vaudremer, en résumant les travaux de Reenstierna sur les formes mycéliennes du virus tuberculeux, a tenté de schématiser le cycle évolutif de ce virus. Il semble, d'après cette synthèse, que toutes les propriétés des diverses formes du germe tuberculeux soient fonction du milieu.

En modifiant certaines conditions, on arrive à produire une nouvelle forme. Ainsi, la forme bacillaire acido-résistante peut devenir un bâtonnet non acido-résistant ou se résoudre en granulations ayant gardé ou non l'acido-résistance. Ces nouvelles formes, à leur tour, peuvent se transformer en une forme ramifiée mycélienne qui donnera enfin le virus filtrant.

Il semble donc y avoir un *cycle évolutif* du virus tuberculeux, semblable à ce qu'on constate chez de nombreux parasites animaux où il est plus facile à étudier. Nous ne connaissons ce cycle encore que fort imparfaitement, mais sa réalité n'est pas douteuse. La notion de ce cycle permet de comprendre la diversité des manifestations cliniques de la tuberculose et certaines particularités de son évolution.

CHAPITRE II

LES TOXINES TUBERCULEUSES

Selon les tendances actuelles de la pathologie, les manifestations infectieuses se résument, en dernière analyse, à une action chimique complexe des substances sécrétées par les microbes sur les cellules de l'économie. Cette conception a été depuis longtemps appliquée à l'étude de l'infection tuberculeuse et des recherches extrêmement approfondies ont été poursuivies, en vue de l'identification des virus sécrétés par le bacille de Koch.

Dès 1890, Mafucci, puis, en 1891, Prudden et Hordenpyl ont montré que les bacilles morts, donc dépourvus de la faculté de se multiplier, pouvaient déterminer dans l'économie quelques-uns des effets du bacille vivant : phénomènes toxiques, attraction des leucocytes, lésions pulmonaires consistant en nodules avec cellules géantes, mais n'aboutissant jamais à la caséification.

Les travaux de Strauss et Gamaléia, en 1891, ont précisé ces données et dès lors il fut démontré qu'il existe dans le corps du bacille des toxines qui se trouvent libérées au moment de la mort. A partir de la même époque, R. Koch découvre les phénomènes primordiaux de l'allergie tuberculeuse et les travaux ulté-

rieurs ramènent celle-ci à l'action de substances chimiques inhérentes au corps du bacille : les tuberculines.

En dehors de la tuberculine, on soupçonne l'existence de nombreux corps dans le bacille, corps dont l'action toxique est responsable des manifestations tuberculeuses. Behring les dénomme les somatines.

L'étude chimique détaillée des toxines du bacille tuberculeux est faite à partir de 1908, par Auclair et Paris. Sans insister sur des détails de technique, nous allons résumer brièvement les résultats de ces auteurs.

Auclair et Paris distinguent une première catégorie de substances sous le nom de *toxines solubles* qui n'adhèrent pas au corps du bacille, mais qui diffusent dans l'organisme de l'animal infecté. Au point de vue de leur nature chimique, ce sont des albumoses, des albumines et des globulines.

Une autre fraction très importante est constituée par des substances ayant des caractères de solubilité qui les rapprochent des substances lipoides. Une partie de ces substances est soluble dans l'alcool et dans l'éther, d'où le nom d'éthero-bacilline que lui donnèrent les auteurs. Ces substances provoquent expérimentalement des lésions caséeuses. Elles comprendraient des acides gras, de la lécithine, un alcaloïde, une graisse neutre et du cholestérol. Une autre fraction de ces toxines lipoides est soluble dans du chloroforme, c'est la chloroformobacilline, déterminant des lésions scléreuses. Elle comprend du cholestérol et des cires.

Une troisième catégorie de toxines est désignée sous le nom de *toxines protoplasmiques*. Ces corps seraient indissolublement unis à la substance même du bacille et ne seraient mis en circulation qu'après sa mort. Il

s'agit d'une caséine ou d'une paranucléo-albumine dont l'action pathogène est complexe : elle provoque localement des granulations et elle possède une action générale cachectisante.

Il convient d'ajouter à ces poisons bacillaires mis en évidence par Auclair et Paris, des toxines volatiles décrites par Armand-Delille.

*
**

Parallèlement à ces recherches sur les toxines pathogènes du virus tuberculeux, une série de travaux furent entrepris pour déterminer la composition chimique du microbe. Dès 1891, Hammerschlag constate la haute teneur du bacille en matières grasses. 27,2 p. 100 du poids sec du bacille passerait dans les solvants lipoidiques. D'après les travaux d'Agulhon et Frouin, en 1919, les matières lipo-solubles comprendraient 42 p. 100 du poids sec.

Nous avons déjà vu l'importance des substances lipoidiques au point de vue des propriétés pathogènes du microbe. Les travaux de Goris, en 1920, ont permis de mettre en évidence un certain nombre de substances de nature lipoidique :

1° Un éther complexe, dénommé hyalinol qui contiendrait les acides crotonique et isocrotonique et une essence à odeur de mimosa;

2° un mélange cireux dont la saponification donne un mélange d'acides palmitique et stéarique et deux alcools polyatomiques dont un, le mykol a été décrit, en 1913, par Sakae Tamura;

3° une cire mieux caractérisée qui semble être du laurate de mykol;

4° une substance non déterminée fondant à 300°;

5° des glycérides des divers acides gras communs.

On insiste particulièrement sur l'importance des cires dans la composition des bacilles, car elles semblent être liées à l'acido-résistance.

D'après les travaux d'Anderson, en 1927, la fraction lipoidique du bacille serait particulièrement responsables des lésions tuberculeuses spécifiques; il en est ainsi en particulier d'un phospholipide, la phosphatide A3 d'Anderson. Tous ces faits sont d'accord avec les constatations antérieures d'Auclair et Paris.

En ce qui concerne les substances de nature protéique, Hammerschlag les évalue à 62, 165 p. 100 du poids sec, dont 53, 59 p. 100 sous forme d'albumines et 8, 575 p. 100 sous forme de corps azotés plus simples.

L'étude chimique de la tuberculine, commencée par Kuhne, en 1892, et continué par Ruppel, par A. Jousset, par Zinsser, par Johnson et Brown, par Le Guyon et Albert Weill, par Coghill, etc., montre que ce corps est avant tout composé de substances protéiques. Ruppel montra, en 1898, la présence d'une nucléine caractéristique dans la tuberculine, nucléine qui contiendrait un acide nucléique spécial : l'acide tuberculo-nucléique. Mais cet auteur n'attacha aucune importance à la présence de ce corps et attribua les propriétés de la tuberculine à la présence d'une protamine. Goris montra, en 1920, que la nucléo-protéide isolée du corps du bacille donne la réaction des tuberculines. En 1922, Johnson et Brown ont montré que l'action tuberculinique peut être reproduite par une fraction nucléinique du bacille,

contenant l'acide tuberculinique. Les travaux tout à fait récents de Coghill enfin tendent à distinguer deux catégories de groupements nucléiniques dans les bacilles du groupe tuberculeux : une nucléine contenant une pentose et une nucléine contenant de la thymine.

La fraction active des protéines bacillaires ne se borne pas aux nucléines; celles-là représentent seulement l'action tuberculinique. Il semble que les molécules complexes des albumines et surtout les globulines jouent un rôle considérable dans la fonction antigénique du microbe. Chez le virus tuberculeux, cette fonction semble être d'une très grande complexité et on peut seulement dire qu'elle repose sur les chaînes protéiniques, se trouvant cependant activée par la présence des substances lipoidiques.

*
**

Il semble bien difficile de tirer quelques conclusions utiles de tout cet amas de travaux, incontestablement intéressants, mais dépourvus d'une idée directrice. Le virus tuberculeux possède des actions pathogènes nombreuses et complexes sur l'organisme animal qu'il infecte. Il semble actuellement qu'on puisse, dans une certaine mesure, dissocier certaines de ces actions et attribuer une certaine autonomie pathogène à chacune des fractions chimiques du virus. Certains constituants de la fraction lipoidique (phosphatides, cires?) seraient responsables des lésions spécifiques que le virus tuberculeux détermine dans les organes infectés. La fraction protéique, par contre semble provoquer des lésions congestives, non folliculaires et est peut-être responsable

aussi des symptômes toxiques généraux, comme la cachexie. Il ne faut pas, d'autre part, perdre de vue que les propriétés chimiques du virus changent aussitôt qu'il entre en symbiose avec les cellules conjonctives pour constituer le follicule tuberculeux caractéristique. A partir de ce moment-là, il est probable qu'il secrète de nouvelles substances à effets toxiques généraux (J.-Albert Weil).

La fonction antigénique, enfin, si importante au point de vue de l'immense problème de l'immunisation anti-tuberculeuse, serait l'apanage des molécules protéiques complexes, avant tout des globulines.

La production de l'allergie semble être due, et c'est un des points les plus solides de la biochimie de l'infection tuberculeuse, à un acide nucléique spécial.

*
**

Y a-t-il des déductions à tirer de ces faits au point de vue des modalités de l'infection tuberculeuse? Lorsqu'on essaie d'accorder les données de la chimie avec celles de la microbiologie, on se heurte à des problèmes que rien ne permet de résoudre en ce moment. Toutes les études que nous avons résumées plus haut, ont été effectuées sur le bacille de Koch et l'étude chimique des formes non acido-résistantes, en particulier celle du virus filtrant, semble avoir été négligée. On ne pourrait tirer des déductions intéressantes des faits biochimiques que si l'on arrivait à les accorder avec les faits morphologiques. Le virus filtrant ne détermine pas directement des lésions tuberculeuses spécifiques; celles-là ne sont constatables que lorsque les éléments acido-

résistants font leur apparition. On pourrait en déduire que le virus filtrant manque de substances lipoidiques dont l'apanage est la production des lésions folliculaires. Cela peut être soutenu puisque nous avons vu que ces mêmes substances étaient le substratum de l'acido-résistance.

La conception est séduisante, mais il n'y a aucune preuve directe de son exactitude. D'autres faits sont plus troublants. On dit que la formation des anticorps tuberculeux se fait à partir d'antigènes de nature protéinique donc à molécules volumineuses, non ultra-filtrables. Or, il y a des faits qui tendent à prouver que l'ultravirus peut provoquer un état de sensibilisation ou d'immunité relative dans l'organisme inoculé. Nous ne voyons par le façon de concilier ces faits contradictoires.

Les travaux d'Auclair et Paris, confirmés ces temps derniers par les recherches de Lanseteiner et de Zinsser, montrent que les toxines ne se trouvent libérées qu'au moment de la mort du virus. Il semble qu'au point de vue de l'action pathogène, — en faisant complètement abstraction de la nature chimique des substances, — il faille distinguer trois catégories de toxines : les toxines solubles, exerçant une attraction sur certaines cellules de l'organisme; les endotoxines, à effets généraux et enfin les antigènes.

Le rôle des exotoxines solubles est de déterminer un afflux leucocytaire. Cet afflux leucocytaire, si on ne l'envisage pas d'un point de vue finaliste, est surtout utile au microbe. Celui-ci, englobé par le phagocyte, va pénétrer dans le système lymphatique où il est conservé jusqu'à sa dissémination dans un organe. Les exotoxines déterminent non seulement une attraction des cellules

migratrices, mais grâce à elles, le virus pourra entrer en symbiose avec certaines cellules et cette symbiose va constituer la lésion tuberculeuse spécifique.

A partir de cette lésion d'une part, à partir des cadavres microbiens d'autre part, vont diffuser des substances toxiques, les endotoxines, responsables des troubles généraux de l'économie : de la fièvre, de la cachexie, etc.

Le principe de toute immunisation est d'isoler la fraction antigénique d'un corps microbien, en détruisant les fractions pathogènes. Nous allons voir que c'est également le principe de la vaccination par le B.C.G. et celui d'un certain nombre d'autres procédés. Il faut avouer que l'idéal préconisé par ce principe n'a pu encore être réalisé et cela faute de connaissances précises sur ce qui représente exactement la fonction antigénique dans le complexe du virus tuberculeux.

Les idées qui concernent la signification des antigènes, des anticorps, des toxines et des antitoxines subissent actuellement une révision fondamentale. Nous ne savons pas ce que l'on doit attendre au point de vue pratique et au point de vue de la tuberculose, de cette révision. Il serait souhaitable qu'une certaine clarté fut apportée dans la conception de tous ces termes et cette clarté permettrait peut-être le progrès.

Avant d'étudier l'immunisation, il est indispensable de connaître les phénomènes qui se produisent de la part de l'organisme infecté à la suite de la pénétration du virus. C'est ce point que nous allons examiner dans le chapitre suivant avec quelques autres problèmes ayant trait au terrain tuberculeux.

CHAPITRE III

LE TERRAIN TUBERCULEUX ET SES RÉACTIONS

Il devient un lieu commun en médecine d'insister sur l'importance du facteur terrain. On oppose la doctrine pastoriennne de l'infection microbienne à l'opinion, attribuée généralement à Claude Bernard, de la prédominance du terrain et de l'importance accessoire du microbe. En réalité, une telle opposition ne se justifie aucunement : il n'y a pas d'infection sans microbe et sans terrain favorable au développement de celui-ci. Pasteur, lui-même a fort bien apprécié l'importance du terrain : « les microbes — disait-il — auteurs des maladies virulentes, sont partout répandus, ils existent sur l'homme et dans son canal intestinal, sans grand dommage, mais prêts également, dans les corps affaiblis ou atteints de plaies, à renforcer leur virulence et à devenir dangereux. »

Les corps affaiblis ou atteints de plaies représentent déjà une expression de la notion du terrain. Encore actuellement, malgré l'importance que cette notion tend à prendre, nous ne savons pas au juste ce qu'il représente.

Il ne nous appartient pas ici de reprendre, d'un point de vue général, la discussion de la notion du terrain.

Cela impliquerait une discussion sur ce qu'est l'infection et même sur ce qu'est la maladie. En restant dans le cadre que nous nous sommes assigné, nous envisagerons cette notion du point de vue spécial de la tuberculose.

Plus encore que dans n'importe quelle autre infection, on constate en matière de tuberculose l'inégalité dans la gravité et dans l'allure générale des manifestations cliniques. Tous les autres facteurs connus étant, par ailleurs, égaux, l'infection tuberculeuse se manifeste sous des formes extrêmement variées, selon les individus. Cette différence va de l'absence complète des manifestations cliniques jusqu'à la tuberculose généralisée suraiguë. Nous avons vu la part que pouvaient avoir, dans cette inégalité devant la tuberculose, les facteurs inhérents au germe lui-même. Il est certain que ce n'est pas là tout. Pour user d'une comparaison devenue classique, les microbes ne poussent pas de la même façon dans tous les milieux de culture. Mais la comparaison de l'organisme à un milieu de culture n'embrasse pas toute l'ampleur de la notion du terrain. Une culture pousse lorsque le milieu contient les substances nutritives favorables au développement du germe et ne contient pas de corps qui lui soient défavorables. Malgré cela, le milieu de culture reste quelque chose d'inerte, de relativement fixe par rapport à un organisme vivant. Il y a dans le terrain un côté purement nutritif, cela est incontestable, mais son importance est moindre que celle du côté en quelque sorte dynamique.

Cette même distinction a été faite par Bezançon et Philibert, en 1924 : « Le terrain tuberculeux doit être compris bien moins comme un mystérieux état humoral, constitutionnel, que comme un résultat des modifica-

tions apportées dans la réceptivité de l'organisme vierge par des infections tuberculeuses antérieures plus ou moins discrètes, plus ou moins répétées. » Il y a donc deux conceptions différentes du terrain : une conception biochimique et une conception bactériologique.

Nous ne pensons pas qu'il y ait lieu d'opposer ces deux conceptions; toutes deux peuvent se justifier et seul l'avenir montrera laquelle des deux est supérieure à l'autre. D'ailleurs, la distinction de ces deux points de vue est assez théorique. Tous les processus qui ont lieu dans l'organisme vivant se réduisent, en dernière analyse, à des phénomènes chimiques ou physico-chimiques. D'où l'on pourrait déduire que c'est la conception bio-chimique qui est dans le vrai. En revanche, toute question de résistance à une infection est facteur d'une immunisation qui est un phénomène d'ordre bactériologique.

Il nous faut avouer que les connaissances qui concernent le terrain tuberculeux se bornent à un grand nombre de faits empiriques, impossibles à interpréter et à un très petit nombre de faits expérimentaux dont l'explication est encore toute hypothétique.

**

Il ne semble pas que l'on puisse parler d'une immunité naturelle, en matière de tuberculose. En se basant sur la réaction de Von Pirquet, on peut dire que tous les habitants des villes, à partir d'environ deux ans, sont infectés par le virus tuberculeux. L'infection doit, bien entendu, être comprise dans un sens purement biologique, abstraction faite des manifestations cliniques.

Il n'y a donc pas d'homme absolument réfractaire à la tuberculose. Si, d'un point de vue biologique on peut s'exprimer de la sorte, il n'en est pas de même au point de vue pratique des manifestations cliniques. Parmi le nombre immense d'individus biologiquement tuberculeux, une relativement petite proportion va présenter une tuberculose caractérisée.

La tendance est très ancienne en médecine de chercher les caractères somatiques et physiologiques qui prédisposent à une évolution clinique grave de la tuberculose. On sait que déjà Hippocrate et à sa suite, tous les médecins de l'Antiquité et du Moyen-Âge décrivirent un habitus phthisicus. A vrai dire, la plus grande partie des traits de l'habitus phthisique sont la conséquence plutôt que la cause de l'infection tuberculeuse. Il ne reste rien, ou fort peu de choses, des caractères somatiques prédisposant à la tuberculose. Récemment, Jacquelin a repris l'étude du type morphologique qui prédispose à telle ou telle évolution de la tuberculose pulmonaire.

Il semble, d'après les travaux de cet auteur et d'après ceux d'autres morphologistes (Pende, Mac-Auliffe, etc.), que le type morphologique qui prédispose à la tuberculose et le type dit longiligne, microsplanchnique, avec hyperfonctionnement thyro-hypophysaire et hypofonctionnement surrénal et pancréatique. Par contre, le type breviligne, pléthorique constitue un type de résistance, présentant toujours une évolution bénigne de la tuberculose pulmonaire.

Depuis l'avènement de la doctrine des sécrétions internes, on a cherché à donner une base endocrinologique à la notion de prédisposition ou de résistance. La glande qui a été invoquée le plus souvent a été le

corps thyroïde et on a découvert tour à tour un hyperfonctionnement et une insuffisance de celui-ci chez les individus atteints de tuberculose (Sergent, Mlle Bernard, etc.). L'influence des capsules surrénales a été invoquée par Lereboullet qui a montré la fréquence de l'insuffisance de cette glande dans la tuberculose. Pour ce qui est du pancréas, Loeper et Esmonet ont insisté, dès 1910, sur la fréquence de son insuffisance dans la tuberculose. Nous reviendrons plus loin sur la théorie pancréatique de l'immunité antituberculeuse d'Auclair.

Nous n'insistons pas sur l'influence des sécrétions internes, car aucun fait jusqu'ici ne permet d'affirmer quelles interviennent dans la constitution du terrain.

Au point de vue chimique, on a cherché des explications dans la décalcification, comme processus prédisposant à la tuberculose (Ferrier, Sergent, Robin, etc.).

La notion de races plus résistantes ne peut guère être soutenue; il semble qu'il s'agisse surtout de questions de climats et de conditions hygiéniques.

Rien, en somme, ne permet de donner un substratum humoral, morphologique ou chimique à la résistance plus ou moins grande à l'infection tuberculeuse. L'explication la plus plausible reste encore l'hypothèse bactériologique ou plus exactement immunologique.

**

Une expérience fondamentale domine toute la question de l'immunité de la tuberculose, l'expérience par laquelle R. Koch a réalisé, en 1891, ce que l'on appelle depuis cette époque le phénomène de Koch. Voilà en

quoi consiste ce phénomène, selon l'exposé textuel de l'auteur :

« Si l'on inocule à un cobaye sain une culture pure de bacilles tuberculeux, la plaie se ferme ordinairement et semble guérir dès le premier jour. Ce n'est que vers le dixième ou le quinzième jour qu'apparaît, au point d'inoculation, un nodule dur qui s'ouvre bientôt et produit un ulcère persistant jusqu'à la mort de l'animal.

Or, les cobayes infectés déjà depuis quatre à six semaines et qu'on réinocule de nouveau, se comportent très différemment. Chez eux, il ne se forme pas de nodule au point de réinoculation, mais, dès le lendemain ou le surlendemain, ce point devient dur et prend une coloration rouge violacée, puis noirâtre sur une étendue de 0 cm. 5 à 1 centimètre.

Les jours suivants, la peau se nécrose; elle ne tarde pas à s'éliminer et laisse à sa place un ulcère superficiel qui guérit rapidement, de façon définitive, sans que les ganglions voisins soient tuméfiés.

Ainsi, les bacilles tuberculeux inoculés agissent vivants, autrement sous la peau d'un cobaye déjà tuberculeux que sous celle d'un animal sain.

Cet effet curieux n'est pas spécial aux bacilles vivants. Il se constate également avec les bacilles tués, soit par chauffage à l'ébullition, soit par un moyen chimique. »

C'est sur ce phénomène de Koch que se base toute la conception de l'allergie tuberculeuse, conception dont la signification pratique est encore loin d'être élucidée. Koch et d'autres à sa suite pensèrent que le cobaye déjà tuberculisé était en une sorte d'immunité relative. A la suite des expériences de contrôle, effectuées par Straus, par Arloing, puis par Roemer et Joseph; cette concep-

tion se modifia sensiblement. S. Arloing obtint, à la place du phénomène brutal que constata Koch, des abcès à évolution beaucoup plus lente, mais aboutissant néanmoins à la guérison. Roemer et Joseph constatèrent, dans un certain nombre de cas, la mort brutale à la suite de la réinoculation. Plus tard, Bezançon et de Serbonnes montrèrent que le phénomène de Koch peut apparaître très tardivement, au 18^e jour.

Les résultats les plus curieux sont ceux qui ont été obtenus par une réinoculation non plus sous-cutanée, mais viscérale, séreuse ou sanguine. Bezançon et de Serbonnes montrèrent, en 1912, que la réinoculation pulmonaire produit une sorte de pneumonie chronique avec sclérose pulmonaire. La réinoculation au niveau du péritoine, par Bail, donna lieu à la mort subite. Rist, Kindberg et Rolland confirmèrent le résultat de Bail avec des grosses doses de bacilles, mais, selon ces auteurs, les petites doses déterminent des granulations et un épanchement péritonéal. Au niveau de la plèvre, Paterson montre que la réinoculation détermine un exsudat hémorragique se résorbant très rapidement.

L'effet de l'injection de bacilles dans le torrent circulatoire est très différent à la première inoculation et à la réinoculation. Dans le premier cas, il se produit une tuberculose généralisée mortelle, à la seconde une réaction générale qui s'amende rapidement (Debré et Bonnet).

Philibert et Corday ont montré que si l'on s'adresse au lapin, les réactions sont très différentes de celles que l'on obtient sur le cobaye. Au niveau du poumon du lapin, il se produit une infiltration massive lors de la seconde inoculation.

Bezançon et Philibert, commentant ces faits concluent

que le phénomène de Koch n'est pas une réaction d'immunité, mais une réaction anaphylactique. En effet, peut-on parler d'immunité chez un animal dont la maladie continue à évoluer et va aboutir, d'une façon certaine, à la mort.

Il y a toujours eu, en matière d'infection, une confusion entre les états d'immunité et les états d'intolérance. L'erreur fondamentale était, nous semble-t-il, d'avoir fait une conception quelque peu finaliste d'une défense de l'organisme contre les infections. En réalité, l'organisme se comporte de plusieurs façons vis-à-vis des substances étrangères qui l'envahissent.

Dans un premier cas, il reste complètement indifférent et ne présente aucun phénomène qui puisse être interprété dans le sens de la souffrance ou de la défense. Il se fait une sorte de symbiose entre l'hôte et l'envahisseur. Ce cas se produit dans de nombreux exemples de parasitisme et de saprophytisme.

Dans une seconde catégorie de cas, la substance étrangère exerce une action chimiotropique positive sur les globules blancs. Ceux-là les englobent et les digèrent. Si les produits de désagrégation du microbe en question sont toxiques pour le leucocyte, il meurt et se trouve rejeté au dehors.

En troisième lieu, il se produit que le microbe ne peut être digéré par le leucocyte. Celui-là l'emporte alors et l'emprisonne en quelque sorte dans une catégorie spéciale de tissus : le système réticulo-endothélial.

Dans un dernier ordre de faits, l'organisme, très sensible pour la substance étrangère infectée, la détruit ou la rejette au milieu de phénomènes importants, pouvant aboutir à la mort.

Il semble qu'il y a tous les intermédiaires entre les

états d'immunité et les états de sensibilisation qui ne sont que des différentes modalités d'une même fonction de l'organisme : la *fonction antixénique* (Gevaerts).

*
**

La modalité de la réaction de l'organisme sera un facteur très important de la forme clinique de l'infection. L'infection tuberculeuse peut donner lieu à des modes de réactions variés : emprisonnement dans le système réticulo-endothélial, rejet à l'extérieur avec les leucocytes, enfin réactions générales bruyantes. Un des points essentiels dans le déterminisme du mode de réaction est, sans conteste, l'état antérieur du sujet. S'agit-il d'un sujet neuf, il réagira de la même façon à la même forme du virus tuberculeux qui l'envahit en quantité égale. Chacun de nous se tuberculise pendant les premières années de la vie, mais la manifestation clinique, conséquence de cette tuberculisation, sera variable avec le mode de la contagion.

Léon Bernard distingue deux modes principaux : la contagion massive, familiale qui donnera lieu à de véritables maladies et la contagion à minima, lointaine qui sera juste suffisante pour créer l'état allergique.

Selon Marfan, les localisations ganglionnaires ont une action préventive contre les localisations pulmonaires ultérieures. Calmette étend cette même action aux localisations séreuses et osseuses. Léon Bernard et Masselot, en 1914, ont recherché les antécédents de 1.016 tuberculeux pulmonaires. Parmi ces malades :

2,2 p. 100 ont eu des adénites cervicales,

0,09 — un lupus,

8,1 — des adénites non suppurées,
2,5 — des localisations extrapulmonaires
diverses. Somme toute, dans 90,6 p. 100 des cas, la tuberculose pulmonaire est la première et seule manifestation tuberculeuse chez un même malade.

Le mode de réaction d'un organisme animal contre l'infection tuberculeuse semble être un phénomène extraordinairement complexe, à cause de la multiplicité des formes du virus et à cause de sa composition chimique spéciale, ne permettant pas aux leucocytes de le digérer. De nombreux travaux ont montré que les humeurs des sujets tuberculisés présentent la plupart des réactions d'immunité classiques.

Le sérum des tuberculeux semble contenir des agglutinines (Arloing), des précipitines et des coagulines (Calmette et Massol). La question de la lysine est beaucoup plus discutée : Rist, Kindberg et Rolland l'ont trouvée dans le liquide péritonéal du cobaye, mais Calmette conteste son existence dans les liquides pathologiques. Bartel, puis Ch. Richet fils ont trouvé une action lytique dans certains tissus : foie, rate et muscle. Les rapports présentés au dernier Congrès français de la Tuberculose semblent montrer que la bactériolyse du virus tuberculeux est un phénomène exceptionnel et il ne s'agit généralement que d'une métamorphose du microbe. Au moment du phénomène de Koch, ce sont les processus d'élimination qui dominent par rapport aux processus lytiques (Bezançon et Philibert; Bezançon et Buc; J. Paraf).

En ce qui concerne les anticorps, ils existent dans les humeurs des tuberculeux et sont faciles à mettre en évidence par la réaction de fixation du complément ou par la réaction de Vernes à la résorcine, mais Calmette

et Massoi dénie aux anticorps toute signification défensive.

Il nous semble que la complexité du problème de l'immunité tuberculeuse tient à ce que, aux phénomènes réactionnels banaux, s'y surajoutent des faits nouveaux et allant en sens contraire. Nous résumerons, les trois points essentiels, de la façon suivante :

a) Il existe bien une immunité antituberculeuse qui empêche, chez un sujet déjà porteur du virus tuberculeux, un nouvel envahissement.

b) Cette immunité est relative en ce sens qu'elle ne s'oppose pas au développement des microbes déjà présents dans l'organisme; elle n'est dirigée que vers l'extérieur (comme dans la syphilis).

c) A l'immunité s'ajoute un état de sensibilisation qui peut aussi bien donner lieu à des processus cliniques graves qu'une invasion microbienne chez un sujet neuf.

La complexité de l'immunité anti-tuberculeuse va de pair avec ce que nous avons appris sur les fractions chimiques du bacille, agissant chacune pour son propre compte.

CHAPITRE IV

LES FACTEURS LOCAUX DE L'INFECTION TUBERCULEUSE

On peut dire actuellement qu'il n'existe pas d'infection qui, à un moment donné de son évolution, n'ait été une infection générale. Il en est certainement ainsi de la tuberculose et les travaux récents, grâce à la technique de Loewenstein, permettent de mettre en évidence le bacille dans le sang, chez la plupart des malades.

Malgré le fait d'une généralisation du virus, le lieu où la manifestation clinique se fera, jour constitue un facteur très important de la gravité. Il a pu sembler à certains qu'il y eu une différence de virulence des germes qui déterminent la tuberculose pulmonaire et ceux qui déterminent les tuberculoses dites chirurgicales. Les travaux déjà anciens de Krompecher et Zimmermann, de Fraenckel et Baumann, puis ceux d'Et. Burnet ont montré qu'il n'y a aucune différence dans la virulence du germe tuberculeux qui provient des crachats et celui qui est prélevé dans les abcès osseux. Au point de vue biologique, il n'y a aucune différence entre les diverses localisations du virus tuberculeux et cette localisation tient uniquement à l'endroit où le virus pénètre dans l'organisme, à la voie qu'il emprunte et probablement aux particularités des divers tissus.

Biedert a publié une statistique des localisations clinique, chez les enfants et chez les adultes; Les chiffres sont les suivants :

	enfant	adulte
Poumon	79,6 %	91,2 %
Intestin	31,6 %	40,7 %
Ganglions	88 %	26,8 %
Péritoine	18,3 %	18 %

Plus instructifs sont les chiffres de Hedren qui donnent la localisation anatomique du virus décelée par inoculation, après autopsie :

Ganglions bronchiques	100 %
Poumon	97,8 %
Rate	82,9 %
Foie	61,7 %
Ganglions mésentériques	57,4 %
Intestin	38,3 %
Méninges et cerveau	36,6 %
Reins	34 %
Ganglions cervicaux	22,9 %
Cœur	10,6 %
Pancréas	4,2 %
Surrénales	2,1 %
Amygdales	2,1 %

Cette statistique a été faite sur des nourrissons, donc sur des sujets qui étaient en état de primo-infection. Elle appuie singulièrement la théorie de Calmette pour qui la porte d'entrée du virus, tout au moins pour la première pénétration, est la muqueuse intestinale.

On sait depuis le travail de Chauveau, en 1868, que le bacille tuberculeux peut traverser la muqueuse intes-

tinale, sans laisser aucune trace de son passage. Desoubry et Porcher ont précisé que le passage se fait au moment de la digestion des matières grasses et permet la pénétration du virus, en même temps que des graisses, dans le sang et dans le chyle.

Une grande partie des matières grasses, comme on le sait, passe dans les chylifères, les lymphatiques efférents de l'intestin et se déverse dans la citerne de Pecquet. Le virus tuberculeux semble suivre ce même chemin; Nicolas et Descos ont constaté sa présence dans ce collecteur lymphatique. De là, le virus tuberculeux gagne, avec les matières grasses, le canal thoracique. A partir du canal thoracique, deux éventualités se présentent : passage dans la circulation veineuse et arrêt dans le poumon, ou bien, comme le pense Calmette, arrêt dans les ganglions médiastinaux.

Il y a un fait indéniable, c'est que les ganglions du médiastin constituent un réservoir du virus tuberculeux. Nous ne discuterons pas si le virus arrive d'abord aux ganglions et se dissémine ensuite aux poumons, ou bien s'il y a un chancre d'inoculation pulmonaire dont l'adénopathie médiastinale n'est que l'adénite satellite.

La grande fréquence probable de la porte d'entrée digestive ne doit pas faire oublier que les autres voies sont également possibles. Depuis les expériences de Villemain, on sait que le virus peut pénétrer par inhalation. Dans ce cas, il détermine une forme clinique à évolution rapide, analogue à ce qu'on appelle, chez l'homme, la tuberculose milliaire aiguë. On a beaucoup discuté sur les modalités de l'infection aérogène. Cadéac et Malec, puis Calmette et Van Steenberghe ont montré que cette voie de l'infection est accessoire par rapport à la voie digestive.

Expérimentalement, on a pu réaliser l'infection par la muqueuse conjonctivale (Calmette, Guérin et Grysez) et dans ce cas l'affection revêt une forme analogue à la scrofule humaine.

La pénétration par la muqueuse pituitaire et par les amygdales a été soulevée, mais elle semble peu importante (Le Noir et Camus).

Cornil et Dobroklowski ont montré, en 1888, la possibilité de l'infection tuberculeuse par la voie génitale.

La pénétration peut se faire également par la peau à condition qu'il y ait eu soit solution de continuité soit une friction.

La porte d'entrée du virus et le chemin qu'il suit dans l'organisme expliquent déjà sa localisation prédominante au niveau du poumon, puis au niveau des lymphatiques et de l'intestin. Mais, il nous semble qu'il soit nécessaire de faire intervenir la nature particulière même des tissus : leur réceptivité plus ou moins grande pour le virus tuberculeux. Aubertin, de Bordeaux, dans un travail sur le développement de l'infection tuberculeuse, distingue trois catégories de tissus au point de vue de la réceptivité à la tuberculose :

I. — Tissus réfractaires : (par ordre de réceptivité croissante)

a) cartilage

tendons

nerfs

vaisseaux

b) épiderme

endothélium vasculaire

voies biliaires

c) muscle

d) foie

hypophyse

pancréas

corps thyroïde

II. — Tissus de prédilection :

poumons

reins

intestin

organes génitaux

rate

III. — Tissus de dérivation :

lymphatiques

séreuses.

La signification de tous ces faits est très différente pour chaque catégorie de tissus. Les tissus réfractaires à la tuberculose le sont probablement, non seulement pour une cause circulatoire, mais très probablement à cause d'une particularité physicochimique qui les caractérise. On peut supposer qu'ils contiennent un principe lytique ou bien qu'ils manquent d'une substance nécessaire à la nutrition du virus. Nous ne savons rien de positif à ce point de vue.

Pour ce qui concerne les tissus de prédilection, là encore nous n'avons que des faits empiriques. On peut dire qu'il s'agit-là de tissus particulièrement actifs, mais aussi que ces tissus se trouvent sur le chemin du virus, comme l'intestin ou le poumon. La vérité est que nous manquons totalement d'explication pour les tissus de prédilection de la tuberculose.

Les considérations les plus intéressantes concernent la troisième catégorie de tissus : les tissus de dérivation. On pourrait dire que tous les tissus appartenant au système réticulo-endothélial jouent un rôle de dérivation par rapport au virus tuberculeux. Pour cela, nous allons suivre le sort du germe tuberculeux, dès sa pénétration dans l'organisme.

*
**

Lorsque le virus tuberculeux, sous n'importe quelle forme, pénètre dans l'organisme, il exerce tout d'abord une action chimiotropique positive sur les leucocytes polynucléaires. Ceux-là arrivent à englober le microbe, mais ne peuvent le digérer et ne tarderont pas à succomber sous l'influence des toxines qu'il secrète. Lorsque les polynucléaires sont morts, ils sont détruits, avec les microbes qu'ils contiennent, par des grands mononucléaires : les macrophages. Ceux-là ne peuvent pas digérer les bacilles, mais entrent avec eux en une sorte de symbiose. L'expression morphologique de cette symbiose est la cellule géante : élément primordial de la lésion tuberculeuse.

On a longtemps discuté sur la provenance des éléments qui vont constituer la cellule géante. Metchnikoff, puis Yersin et enfin Borrel ont montré que la réaction giganto-cellulaire est constituée par des éléments migrants : essentiellement par les grands mononucléaires ou histiocytes, appartenant au système réticulo-endothélial.

La réaction giganto-cellulaire semble être l'apanage de la forme acido-résistante du virus tuberculeux. Il

semble bien que le virus filtrant détermine uniquement des lésions banales non folliculaires, mais simplement inflammatoires.

Doubrow et Policard ont recherché le rôle des facteurs locaux tissulaires dans la forme anatomoclinique de la tubercule pulmonaire. Ces auteurs insistent sur la grande importance du comportement du tissu conjonctif fondamental du poumon.

L'importance fonctionnelle des organes atteints de tuberculose joue, bien entendu, le rôle d'un facteur de gravité considérable. Il y a une différence énorme entre la gravité d'une tuberculose pulmonaire et celle d'un lupus. De même, au niveau des séreuses le pronostic est très différent selon que c'est la plèvre ou les méninges qui sont atteintes.

*
**

Un dernier problème qui se pose est celui des bacillémies tuberculeuses. Villemin a déjà montré que l'inoculation du sang des tuberculeux pouvait être positive. Weichselbaum, en 1884, confirma ce fait.

En employant l'homogénéisation, un grand nombre d'auteurs ont trouvé des bacilles de Koch dans le sang des sujets porteurs de lésions tuberculeuses (Lesieur; Loper et Louste; Léon Bernard, Debré et Baron, etc.). Ces derniers auteurs ont constaté la présence de bacilles dans le sang quatre fois sur quarante-et-un sujets.

Tout récemment, la méthode de culture de Loewenstein a permis de confirmer l'opinion classique que le virus tuberculeux est très souvent présent dans le sang.

Nous pouvons donc dire que le virus tuberculeux

après sa pénétration dans l'organisme, se trouve capté par le système réticulo-endothélial (lymphatiques, séreuses et toute formation giganto-cellulaire), mais qu'à partir du réservoir que constitue ce système il se fait des décharges de toxine et même de virus vivant dans la circulation sanguine.

La gravité plus ou moins considérable de l'infection tuberculeuse dépendra d'un certain nombre de facteurs locaux : nature de l'organe atteint et nature de la réaction tissulaire au niveau de cet organe.

CHAPITRE V

BASES BIOLOGIQUES DE LA CONCEPTION ANATOMO-CLINIQUE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE

Pouvons-nous, en nous appuyant sur les faits, et les interprétations exposés plus haut, édifier une conception un peu cohérente et claire de l'infection tuberculeuse? Nous ne le croyons pas. Il y a encore trop de lacunes dans nos connaissances pour qu'elles puissent former un ensemble homogène, constituant une base solide pour une conception.

Ce que l'on peut faire c'est essayer de fournir une explication à quelques problèmes parcellaires, mais présentant un gros intérêt pratique, comme le mode de transmission de la tuberculose, l'importance respective de l'hérédité et de la contagion, les particularités de l'évolution clinique, les causes de la mort et enfin le problème de la guérison spontanée. Il ne s'agit pas, bien entendu, de donner une solution définitive à ces problèmes. Tout au plus d'indiquer la tendance actuelle des opinions.

*
**

Que la tuberculose soit une maladie contagieuse, cela est connu depuis l'Antiquité. Galien range la phtisie, avec la peste et l'ophtalmie, parmi les maladies se propageant par contagion. L'idée de la contagion tuberculeuse semble être perdue alors, jusqu'au xviii^e siècle. C'est Morgagni qui parle le premier du danger de l'autopsie des tuberculeux. Selon lui, l'idée de la contagion viendrait de Vasalva. Les contemporains de Morgagni, Morton, van Swieten, etc., admettent également la contagiosité de la phtisie. Cette opinion fut généralement admise jusqu'au milieu du siècle dernier. La contagiosité était reconnue à tel point que dans certains pays : Espagne, Portugal, Naples, Etats du Pape, Midi de la France, etc., la phtisie était une maladie à déclaration obligatoire.

C'est Broussais et son école qui commencèrent à nier la contagion de la tuberculose, en se basant sur l'opinion que cette maladie constituait une diathèse essentiellement héréditaire. En se basant sur des faits les grands cliniciens du xix^e siècle, comme Andral, Trousseau, Gluber, etc., admirèrent cependant la contagion. Là-dessus arrivèrent les expériences de Villemin qui soulevèrent une polémique d'autant plus passionnée qu'il s'agissait d'une question à l'ordre du jour.

Dès l'instant que la tuberculose fut classée parmi les maladies infectieuses, sa contagiosité ne put être mise en doute. La controverse actuelle sur la contagion et l'hérédité dans la transmission de la tuberculose ne tend pas à éliminer un de ces deux modes de transmission pour admettre l'exclusivité de l'autre, il s'agit simplement de montrer l'importance de chacun.

Depuis que Villemin et Koch ont permis de faire la preuve de la nature infectieuse de la tuberculose, le fac-

teur héréditaire se trouva complètement exclu de son mode de propagation. Le bacille de Koch ne pouvait se loger dans la tête d'un spermatozoïde et d'autre part, il était considéré comme démontré que le germe de la tuberculose ne peut traverser le placenta.

Pour discuter la question, il s'agit tout d'abord s'entendre sur ce que signifie l'hérédité. Dans le sens purement biologique du mot, l'hérédité signifie la transmission, des parents aux enfants, d'une série de caractères dont l'ensemble constitue le patrimoine héréditaire et dont les caractères acquis se trouvent exclus. Dans ce sens strict de l'hérédité, on ne pouvait guère parler que de la transmission d'un terrain favorable à l'infection tuberculeuse. Nous avons vu que ce terrain pouvait dépendre d'une constitution somatique ou humorale qui, elle, est certainement transmissible par l'hérédité.

Outre ce sens biologique, il est courant en médecine de donner au terme hérédité un sens beaucoup plus vaste. Il y a là certainement un abus de langage, mais qui est consacré par l'usage. On applique donc le mot hérédité à tout ce qui est transmis des parents aux descendants, c'est-à-dire l'hérédité mendélienne proprement dite, l'infection des gamètes et même les caractères acquis pendant la vie fœtale.

Pour ce qui concerne la tuberculose, on peut discuter de l'hérédité du terrain et de l'hérédité du germe. L'hérédité du terrain, pouvant être déterminée par des caractères mendéliens, peut être de l'hérédité vraie. Cette hérédité de la prédisposition, sans être admise d'une façon absolue par les auteurs, n'est, du moins, pas formellement niée. Nous ne possédons, à vrai dire, guère de preuves ni pour ni contre.

L'hérédité du germe ou plus exactement l'infection

intra-utérine du fœtus par le sang maternel a été formellement niée jusqu'à ces dernières années. Depuis 1925, les travaux expérimentaux de Calmette avec Valtis, Nègre, Boquet et Lacomme, ceux d'Arloing et Dufourt et les constatations cliniques de Couvelaire ne laissent pas de doute sur la possibilité du passage trans-placentaire (du virus tuberculeux et de l'infection du fœtus pendant la vie intra-utérine :

La discussion tourne donc simplement autour de l'importance et la fréquence de ce mode de transmission. Alors que pour A. Lumière il constitue la règle, pour Léon Bernard et Nélis, il ne présente qu'un petit nombre de cas dont l'importance pratique est négligeable.

Nous ne pensons pas que cela ait une importance considérable. Il est certain qu'avec les conditions actuelles de la vie, chacun de nous prend contact avec le virus tuberculeux dès le début de l'existence. La prétendue hérédité du germe n'est qu'une contagion intra-utérine et peu importe si la contagion se fait au moment de la vie fœtale ou pendant la première enfance.

En tous cas, on peut affirmer que, dans l'état actuel de nos connaissances, le mode de transmission principal sinon unique de la tuberculose est la contagion précoce.

**

Si l'importance de la contagion est indiscutable pour l'enfant et d'une façon générale pour les sujets vierges de tout contact avec le virus tuberculeux, elle est beaucoup moins sûre pour l'adulte. On trouve dans le livre d'A. Lumière une série d'arguments dont certains ne manquent pas d'impressionner. Il est intéressant de

noter que la tuberculose n'est pas plus fréquent parmi les sujets qui sont en contact fréquent avec les malades, comme le personnel hospitalier ou médical que partout ailleurs. D'autre part, il est fréquent de constater que dans un ménage un époux nettement tuberculeux ne contamine pas l'autre. Sans vouloir nier complètement la contagion chez les adultes, il est, pensons-nous, nécessaire de faire une révision des données classiques à ce sujet.

*
**

La question de la contagion chez l'adulte se lie étroitement à un certain nombre de question théorique concernant l'évolution anatomo-clinique de la tuberculose.

Depuis les travaux de Ranke en Allemagne, de Bettelle et Bezançon en France, on schématise l'évolution de la tuberculose en trois phases :

- a) primo-infection (Primärkomplex de Ranke),
- b) dissémination (stade secondaire),
- c) phase allergique et réinfection.

En centrant toute l'évolution de la tuberculose autour du phénomène de Koch, on arrive à considérer toute tuberculose chronique comme résultant d'un phénomène de Koch. Les tuberculoses aiguës seraient la conséquence d'une primo-infection trop massive.

Cette vue un peu simpliste semble être vigoureusement combattue aujourd'hui. Il y a eu d'abord le fait que la tuberculose pulmonaire chronique est fréquente chez l'enfant et il semble bien que la lésion résultant de la primo-infection puisse évoluer d'une manière analogue

à celle de la réinfection. D'un autre côté, la découverte de l'ultravirus et la démonstration du comportement complexe du virus tuberculeux n'est pas pour simplifier les choses et ne semble pas permettre une schématisation. Tout récemment Loewenstein va jusqu'à nier la réalité du phénomène de Koch et constate les mêmes lésions à la première inoculation qu'aux inoculations ultérieures.

Nous pouvons donc dire que les faits théoriques ne nous fournissent pas de base pour établir l'importance de la contagion chez l'adulte. Nous sommes, en somme, en présence de deux hypothèses, l'une supposant la contagion, l'autre la niant.

Dans la première hypothèse, la tuberculose pulmonaire de l'adulte est la conséquence d'une réinfection. Pour que cette réinfection soit efficace, il faut supposer un état de sensibilité momentanée ou une infection trop massive ou trop virulente.

Dans la seconde hypothèse, la primo-infection de l'enfance immunise une fois pour toutes contre les nouvelles infections extérieures, mais n'entrave en rien l'évolution des germes qui ont déjà pénétré dans l'organisme. L'évolution de la tuberculose ressemblera alors à celle de la syphilis. Après une phase d'infection primaire, puis d'une généralisation secondaire, des accidents tertiaires peuvent apparaître sous l'influence uniquement des conditions internes de virulence du germe ou d'affaiblissement du terrain.

Laquelle de ces deux hypothèses se vérifiera dans l'avenir, il est impossible de le dire actuellement. La vérité est peut-être entre les deux opinions extrêmes : l'organisme oscille peut-être, dans une sorte d'équilibre instable, entre l'immunité et la sensibilité et l'infection

exogène ou endogène se produirait au moment d'une sensibilité.

Cette oscillation se manifeste même pendant l'évolution de la maladie caractérisée. On sait que la tuberculose pulmonaire chronique se caractérise par une succession de poussées évolutives coupées de phases d'accalmies. Pour expliquer ces poussées, on a invoqué le cycle évolutif du germe (Vaudremer) ou bien les variations de l'état d'immunité. Il est probable que ces deux facteurs interviennent au même titre. Le cycle du virus est probablement fonction des oscillations de l'organisme entre l'immunité et la sensibilité.

*
**

Le tuberculeux meurt par deux mécanismes essentiels : un mécanisme local et un syndrome toxique général. Au point de vue local, en envisageant uniquement le poumon, la mort peut survenir par diminution du champ de l'hématose, par hémoptysie foudroyante ou surtout par affaiblissement du cœur.

Au point de vue général, il y a certainement un syndrome toxique spécial de la tuberculose, amenant la cachexie plus ou moins rapide. Nous avons déjà vu que ce syndrome général peut être sous la dépendance de deux sortes de toxines : une toxine mise en liberté par les cadavres microbiens et une autre qui est sécrétée par l'élément giganto-cellulaire. Il y a en effet deux types de cachexie tuberculeuse : la cachexie rapide des tuberculoses aiguës et la cachexie lente et progressive des tuberculoses chroniques, correspondant sans doute à l'action prédominante de chacune des toxines.

Lorsqu'on analyse les causes de la mort chez les tuberculeux, on se rend exactement compte de l'importance des facteurs locaux, importance qui est à peine compensée par le syndrome général qui peut être consécutif à n'importe quelle localisation.

*
**

A la notion d'une infection tuberculeuse à pronostic très grave et presque toujours mortelle, se substitue peu à peu la conception d'une tuberculose guérissable et évoluant souvent spontanément vers une résolution complète. Nous ne voulons faire ici la liste des travaux qui relatent des guérisons extraordinaires de lésions très étendues; les faits sont innombrables aujourd'hui. Un travail de Léon Bernard et une mise au point de Wohlers résument très bien la question. Quant aux facteurs qui déterminent l'évolution de l'infection dans un sens ou dans l'autre, nous en savons fort peu de choses. Il y a certainement des facteurs locaux, comme l'a montré Wohlers pour les cavernes pulmonaires, mais nous sommes persuadés que ce sont les facteurs généraux : les qualités diverses du virus et l'état de l'immunité qui importent le plus.

Il serait d'un intérêt considérable de connaître les facteurs de telle et telle évolution : la connaissance de ces facteurs fournirait la meilleure base à l'institution d'une thérapeutique réellement active.

CHAPITRE VI

DIRECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Malgré tout l'intérêt théorique des problèmes concernant les modalités de l'infection tuberculeuse, il ne faut jamais perdre de vue que la question fondamentale est la thérapeutique de la tuberculose. Tous les efforts doivent tendre vers la découverte de procédés préventifs et curatifs.

Il nous a semblé qu'une étude des facteurs qui déterminent la forme et l'évolution de la tuberculose pouvait particulièrement bien servir de base à quelques directives concernant le traitement de l'infection elle-même et ses diverses formes.

Le sens dans lequel nous avons dirigé notre exposé est tel que nous envisagerons exclusivement les traitements biologiques, c'est-à-dire les vaccins, les sérums et les dérivés toxiques.

Il ne nous paraît pas utile de rappeler ici le principe de toute vaccination et d'une façon générale de toute méthode de thérapeutique biologique. Il s'agit de faire produire ou d'introduire dans l'organisme des substances à composition chimique mal définie, mais dont l'action consiste à tuer les microbes et à neutraliser les toxines qu'ils secrètent. Déjà, a priori, après l'étude

que nous avons fait de l'immunité anti-tuberculeuse, il est évident que cette tâche est extrêmement difficile. Il est certain que la pénétration du virus tuberculeux dans l'organisme fait produire des substances antagonistes, mais tout se passe comme si ces substances se révélaient insuffisantes.

*
**

Le principe pastorien de la vaccination consiste à introduire dans l'organisme des microbes à virulence atténuée. Ces microbes, tout en possédant une action pathogène nulle ou minime, ont conservé leur propriété de produire des antigènes. On appelle actuellement également vaccination l'utilisation des toxines atténuées. Nous parlerons en même temps des vaccins micro-biens et des vaccins toxiniques.

La première méthode vaccinale employée fut la tuberculinothérapie de Koch. Lorsque, en 1890, R. Koch publia ses premiers résultats, — malgré les quelques aggravations qu'il enregistra — l'enthousiasme fut très grand. On croyait avoir jugulé la tuberculose, comme on a pu le faire avec la variole ou la rage. Cette tuberculine de Koch ou tuberculine brute était un produit très complexe contenant à la fois les toxines diffusibles et les toxines adhérents du virus tuberculeux. Depuis la première préparation de Koch, d'innombrables succédanés de la tuberculine furent préparés qui sont tantôt des produits purifiés ne contenant que les toxines diffusibles (la tuberculine précipitée par l'alcool appartient à cette catégorie-là), tantôt de simples émul-

sions de microbes tués, tantôt enfin un mélange des deux.

Le principe de la tuberculinothérapie était un phénomène de Koch, réaction d'immunité. On aurait voulu provoquer une réaction d'immunité qui aboutit à la destruction ou à l'expulsion des microbes. Depuis, nous savons que le phénomène de Koch témoigne avant tout d'une sensibilisation de l'organisme tuberculeux contre le virus et qu'il peut s'accompagner de phénomènes généraux et locaux extrêmement graves.

Deicke et Much se sont aperçu que la tuberculine est un produit trop complexe et, en vertu de l'autonomie de chaque constituant du bacille, ces auteurs ont préparé des substances plus simples, appelées partigènes. D'après Cheinisse, les résultats de cette méthode ne sont guère plus probants que ceux de la tuberculine.

On a proposé de nombreuses substances extraites du corps du bacille tuberculeux : antigène méthylique de Calmette, Boquet et Nègre, allergine de Jousset, etc. On peut faire un reproche à toutes ces méthodes, c'est de méconnaître l'extrême complexité biologique de l'infection tuberculeuse. Il y a parmi les substances que le virus tuberculeux met en liberté dans la circulation des corps à propriété antigénique et d'autres qui provoquent au contraire une sensibilité. D'autre part, l'état varie dans le temps et oscille entre l'immunité et l'anaphylaxie.

Théoriquement beaucoup plus admissibles sont les méthodes qui utilisent l'atténuation de virulence des microbes. Se basant sur des travaux antérieurs de Klemperer, Friedmann proposa, en 1904, l'immunisation contre la tuberculose par des bacilles acido-résistants de la tortue qui semblent être étroitement adaptés au

animaux à sang froid et ne possèdent aucune action pathogène sur l'homme. Il est très difficile de se faire une idée de la valeur de cette méthode qui n'a que des partisans et des adversaires fanatiques.

Pour ce qui concerne le B.C.G. basé sur le principe de vieillissement des cultures, on ne peut encore rien dire de son efficacité. Son inocuité, malgré les discussions du début, semble être actuellement surabondamment prouvée. Il serait évidemment l'idéal, comme le veut cette méthode, de faire subir le premier contact avec le virus du groupe tuberculeux sous une forme qui soit dépourvue de virulence et qui possède des propriétés antigéniques au plus haut point. Le défaut de virulence est certain, il s'agit maintenant d'attendre que les vaccinés aient passé la période critique où les manifestations tuberculeuses deviennent fréquentes. Les travaux publiés par Calmette et ses élèves, par Léon Bernard semblent le promettre.

En dehors des substances extraites du bacille et en dehors des microbes paratuberculeux, nous avons actuellement à notre disposition des formes du virus dont la virulence est manifestement atténuée, nous voulons parler du virus filtrant. Nous avons vu, d'après les travaux de Calmette, Boquet, Nègre et Valtis, que l'injection de virus filtrant provoque un certain degré d'immunité ce qui fait supposer aux auteurs que l'état d'allergie de l'organisme adulte pourrait être dû à la présence de virus filtrants. Plus récemment, F. Arloing, Dufourt et Dechaume ont constaté l'action sclérosante

de l'injection préalable de virus filtrant sur la tuberculose expérimentale du cobaye.

Il y a de là, autour du cycle évolutif du virus tuberculeux, une série de problèmes dont la solution, nous semble-t-il, apportera un énorme progrès dans l'étude de la tuberculose et peut-être dans sa thérapeutique.

Malgré l'incertitude des résultats, nous ne pouvons passer sous silence les tentatives de vaccination d'Auclair. Cet auteur, après de longues années de recherches admirablement conduites, est arrivé à la conclusion que l'évolution de la tuberculose humaine doit sa gravité et sa particularité à ce que l'homme manque d'une substance nécessaire pour l'établissement de l'immunité. Se basant sur le fait que les oiseaux sont particulièrement réfractaires à la tuberculose humaine, il croyait avoir trouvé dans le pancréas de ces animaux la substance dont manque l'homme pour se défendre contre la tuberculose. Auclair a une théorie particulière de l'immunité et du vaccin; ce dernier résulte de l'action du microbe sur le pancréas. Le vaccin ainsi obtenu est injecté aux animaux en expérience et l'immunité s'obtient sous l'influence de cette substance sur les humeurs de l'organisme. Les résultats obtenus par Auclair sur le cobaye et le lapin furent très encourageant, mais l'action de son vaccin en thérapeutique humaine reste encore à étudier.

**

Nous serons bref sur la sérothérapie anti-tuberculeuse. La critique définitive de cette méthode a été faite faite par Calmette, dès 1912, et la question n'a guère

progressé depuis. « Comment admettre, dit-il que le fait d'injeter à un sujet tuberculeux des sérums provenant de tels animaux (des animaux réceptifs et nullement immunisés), qui gardient intacts dans leur organisme des bacilles vaccinnants, puisse produire des effets de bactériolyse sur les bacilles inclus dans les cellules tuberculeuses ? »

Les sérums préparés selon les principes de Maragliano, de Marmorek, de Vallée, de Jousset sont en effet très peu utilisés et il ne semble pas qu'on puisse songer actuellement, d'une façon sérieuse, à une sérothérapie antituberculeuse rationnelle.

*
**

Est-il possible de donner quelques directives d'un traitement biologique de l'infection tuberculeuse, en se basant sur ce que nous savons de la biologie de cette infection ? Assurément, la question est extrêmement difficile et, avant d'y répondre, il faut distinguer deux cas : le cas du sujet neuf et indemne de tout contact avec le virus tuberculeux et celui d'un sujet déjà infecté qui se trouve dans cet état labile qui n'est ni une immunité ni une sensibilité.

En considérant le cas du sujet neuf, c'est toute la question de la prophylaxie antituberculeuse, si délicate et si décevante. Quel doit-être le but dans ce cas ? Comme nous ne pouvons songer à faire disparaître le virus tuberculeux de notre entourage et comme il ne nous sera pas possible d'éviter indéfiniment au sujet en question le contact de ce virus, la seule chose à quoi nous devons tendre c'est de ménager une rencontre pro-

fitable entre l'organisme et le germe tuberculeux. La rencontre doit être profitable et doit mettre le sujet en un état qui soit plus près de l'immunité que de la sensibilité; en même temps ce contact doit ne pas être brutal.

Il n'est pas douteux que la méthode prophylactique idéale doit être une méthode du type B. C. G. Provoquer artificiellement l'infection de l'organisme par un microbe du groupe du virus tuberculeux à la fois dépourvu de virulence et ayant gardé ses propriétés antigéniques. La tâche, en raison de la complexité biologique de l'infection tuberculeuse, est loin d'être aisée. Seul l'avenir pourra dire si le B.C.G. justifie ou non les espoirs fondés sur lui.

La directive, pour le cas du sujet déjà infecté biologiquement ou cliniquement, est encore plus difficile à donner. Nous avons vu qu'un tel sujet était à la fois hypersensible et immunisé; ces deux réactions correspondant sans doute à deux fractions distinctes du virus. Toute vaccination microbienne ou toxique risque de déclencher des réactions générales et locales graves. Evidemment dans ces cas, la méthode de choix serait la sérothérapie; mais nous avons vu à quel point celle-ci était impossible à appliquer à la tuberculose. Nous ne pensons pas qu'en l'état actuel de nos connaissances les méthodes biologiques puissent donner quelques succès dans le traitement curatif de la tuberculose.

Malgré l'immense travail fourni depuis plus de cinquante ans, pour apporter quelques lumières sur l'infection tuberculose et pour essayer de débarrasser l'humanité de ce fléau redoutable, presque tout reste encore à faire. Nous possédons, certes, un grand nombre de données, mais aucune idée centrale ne vient relier les

faits entre eux. La tuberculose déborde les théories et les idées qu'on s'est forgées sur les infections, sur l'immunité et sur les méthodes thérapeutiques des maladies infectieuses. Nous avons là quelque chose qui nous déconcerte, qui ne se conforme pas à la théorie. Nos idées doivent être assez souples pour se modifier au fur et à mesure que de nouveaux faits surgissent, puisque les faits se refusent de se plier à la discipline de nos théories.

CONCLUSIONS

1° L'allure clinique que présente une manifestation tuberculeuse donnée dépend de deux facteurs essentiels : les particularités du virus d'une part, les réactions du terrain d'autre part. Chacun de ces facteurs renferme un grand nombre de problèmes dont la solution est encore loin d'être satisfaisante.

2° Le polymorphisme du virus tuberculeux est parallèle à des variations de l'action pathogène des diverses formes : le bacille acido-résistant ne détermine pas les mêmes manifestations pathologiques que les formes non acido-résistantes, notamment le virus filtrant.

3° Le microbe pathogène de la tuberculose met en liberté dans l'organisme qui l'héberge des substances multiples et complexes, pourvues, chacune, d'une autonomie au point de son action pathogène et de sa signification immunologique.

4° La pénétration du virus dans l'organisme animal y détermine un état qui semble osciller entre l'immunité et l'hypersensibilité. Il y a des oscillations dans le temps et une coexistence, au même moment, de ces deux états, le virus tuberculeux renfermant des substances sensibilisatrices et immunisantes à la fois.

5° Un certain nombre de facteurs locaux jouent également dans la détermination de l'allure clinique de la tuberculose : porte d'entrée du virus, sa voie de propagation et les réactions particulières de chaque tissu, sans parler de l'importance relative de l'organe atteint, en lui-même.

6° Un facteur important serait constitué par la signification biologique de l'infection : primo-infection, réinfection, etc., mais les données classiques subissent actuellement une révision importante et on ne peut rien affirmer à cet égard.

7° Le problème thérapeutique de la tuberculose doit être envisagé différemment lorsqu'on s'adresse à des sujets non encore touchés par le virus et lorsqu'on vise des individus présentant déjà une réaction allergique. Dans le premier cas, c'est la vaccination préventive, type B.C.G. qui semble être la méthode idéale; dans le second cas, toute méthode biologique est destinée à échouer.

Vu : Le Président,

Léon BERNARD.

Vu : Le Doyen,

BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

J. ALBERT-WEIL. — Les poisons du bacille tuberculeux et les réactions cellulaires et humorales dans la tuberculose.

J. ANDERSON. — J. of Biol. Chemistry, t. 85, p. 509.

F. ARLOING et DUFOURT. — Presse Méd. 1927, n° 84.

— — Acad. Médecine, 25 mars 1926.

— — Acad. Méd. 17 avril 1926.

F. ARLOING, DUFOURT et DECHAUME. — Revue de la tuberculose, janvier 1927.

AUBERTIN. — Le développement de l'infection bacillaire chez l'homme. Paris, 1924.

AUCLAIR. — Vaccination préventive et curative du lapin et du cobaye contre la tuberculose humaine.

AUCLAIR et PARIS. — Archives de Méd. exp. 1908, t. 20, p. 737.

BATAILLON et TERRÉ. — C. R. Acad. Sciences, 1897, p. 1399.

Léon BERNARD. — La tuberculose pulmonaire. Paris, 1921.

— — Les arrêts des tuberculoses de surinfection. *Presse Méd.* p. 58.

LÉON BERNARD, DEBRÉ et BARON. — Soc. Et. scient. sur tub. nov. 1912.

LÉON BERNARD et MASSELOT. — Soc. Et. scient. tub. juin 1914.

LÉON BERNARD et NELIS. — Presse Méd. 8 juin 1927.

BEZANÇON. — Les bases actuelles du problème de la tuberculose. Paris, 1922.

BEZANÇON et BUC. — La bactériolyse du bacille de Koch dans les humeurs. Rapport au 7^e Congrès nat. de la Tub. de Bordeaux.

BEZANÇON et PHILIBERT. — Bacilles acido-résistants. Rapport au Congrès intern. de la Tub. 1905.

— — — L'allergie tuberculinique. Paris Méd. 7 février 1924.

— — — Le bacille acido-résistant n'est qu'une des formes du parasite de la tuberculose. Presse Méd. 9 janv. 1926.

— — — Signification biol. du phén. de Koch. Paris. Méd. 2 janv. 1926.

BEZANÇON et DE SERBONNES. — Rapport au 13^e Congrès de Méd. Paris, 1912.

BORREL. — Annales Inst. Pasteur, 1894, t. 8, p. 65.

BURNET. — Ann. Inst Pasteur, 1915, t. 29, p. 221.

CADÉAC et MALET. — Revue de Méd. 1887, t. 7, p. 337.

CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Paris, 1927.

— Les éléments filtrables du bacille de Koch. Ann. Inst. Pasteur, 31 oct. 1927.

— Les sérums antituberculeux. Ann. Inst. Pasteur, 15 mars 1912.

CALMETTE et BRETON. — C. R. Acad. Sciences, 1906, t. 142, p. 441.

CALMETTE, BOQUET, NÈGRE et VALTIS. — Soc. Biol. 30 janv. 1926.

CALMETTE et VANSTEENBERGHE. — Ann. Inst. Pasteur, 1905 t. 19, p. 786.

CALMETTE et GUÉRIN. — Etudes sur le bacille bilié. Ann. Inst. Pasteur, sept 1921.

CALMETTE, VALTIS et LACOMME. — Presse Méd. 10 nov. 1926.

CERBEALAUD. — Morphologie du bacille de la tuberculose Th. de Pharm. Paris, 1920.

CHARRON. — Formes pathogènes et saprophytes du bacille tuberculeux. Sciences et Thér.

CHAUVEAU. — Bull. Acad. Méd. 1868, t. 33, p. 1007.

CHEINISSE. — Presse Méd. 1920, n° 91.

R. C. COGHILL. — Journ. Biol. Chem. 1931, t. 90.

COUVELAIRE. — Presse Méd. 19 février 1927.

DEBRÉ et BONNET. — Soc. Biol. 1 déc. 1927.

DESODRY et PORCHER. — C. R. Soc. Biol. 1895, t. 47, p. 443.

DOUBROW et POLICARD. — J. de Méd. de Lyon.

FERRAN. — Saprophytisme des bacilles tuberculigènes. Rapport au Congrès intern. de Tub. 1905.

FISCHEL. — Berl. Klin. Woch. 1893, n° 41.

- FONTES. — Ann. de l'Inst. Oswaldo Cruz, 1910, t. 2.
- FRIEDMANN. — Deutsche Med. Woch. 1904, n° 30.
- GORIS. — Ann. Inst. Pasteur, 1920, t. 34, p. 497.
- HAMMERSCHLAG. — Centralbl. f. klin. Med. 1891, t. 11, p. 9.
- HEDREN. — Zeitschr f. Hygiene, 1913, t. 73, p. 273.
- A. JACQUELIN. — Presse Méd.
- JOHNSON et BROWN. — J. of biol. Chem. 1923, t. 57, p. 199.
- JOUSSET. — Traitement de la tuberculose par l'allergine.
Monde Méd.
- KOCH. — Die Aetiologie der Tuberkulose. Berl. Klin Woch
1882, n° 15.
- Deutsche Méd. Woch, 15 janv. 1891.
- KUHNE. — Zeitschr. f. Biol. 1892, t. 26, p. 218.
- LAEDERICH. — Revue crit. de Path. et de Thér. p. 645.
- LEREBoullet. — Paris-Méd. 16 nov. 1912.
- LOPER et ESMONET. — La pancréatinisation intensive
dans la tuberculose. Bull. Méd. oct. 1910.
- A. LUMIÈRE. — Tuberculose, Contagion, Hérité. Paris,
- MACÉ. — Traité de Bactériologie. Paris, 1912.
- MARFAN. — Phtisie pulmonaire in Traité de Médecine de
Bouchard, t. 7. Paris, 1901.
- METCHNIKOFF. — Leçons sur la pathologie comparée de
l'inflammation. Paris, 1892.
- PARAF. — La bactériolyse du acille de Koch dans les
tissus. Rapport au Congrès nat. de Tub. de Bordeaux.
- PATERSON. — Amer. Review of Tub. août 1917.

REENSTIERNA. — Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis, déc. 1926.

Ch. RICHE5 fils. — La Médecine, sept. 1927.

RIST, KINDBERG et ROLLAND. — Ann. de Méd. 1924, t. 2, n° 4.

SRAUS. — La tuberculose et son bacille. Paris, 1895.

VALTIS, NÈGRE, BOQUET et Mlle CERTONCINY. — Soc. Biol. 17 déc. 1927.

VAUDREMER. — Le développement du bacille tuberculeux. Bull. Méd. 15 oct. 1927.

VILLEMIN. — Etudes ur la tuberculose. Paris, 1865.

WOHLERS. — La guérison naturelle des cavernes pulmonaires tuberculeuses. Ann de Méd.

ZINSSER. — Infection and resistance. New-York, 1922.

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bld St-Germain, Paris.
